

TRANSCOBALAMINAS DEL PLASMA Y SUS FUNCIONES, EN RELACION CON LA HEMOCITOPOYESIS

Josep Vives Mañe
Doctor en Medicina

Santiago Vidal Sevilla
Acadèmic Numerari

RESUMEN: Se describen conjuntamente las propiedades fisiológicas de las Transcobalaminas I y III, menos conocidas, y separadamente las propiedades y la función de la Transcobalamina II (TC II), mejor conocida, en buena parte por el estudio de sus anomalías congénitas. De los trece casos de anomalías descritos en la literatura mundial, el quinto caso de ausencia congénita de la TC II fue publicado en 1981 y corresponde a una paciente seguida por el Dr. VIVES MANE durante unos 25 años, desde el nacimiento de la misma, en 1960, y antes de ser conocidas las Transcobalaminas y sus anomalías.

Se describen también las acciones metabólicas de la Vitamina B₁₂ y del Ácido Fólico, en relación con los procesos de proliferación celular y la hemocitopoyesis en particular.

Los autores llegan a la conclusión de que el suministro de Vitamina B₁₂ a células de gran actividad proliferativa, como las de la médula ósea, los folículos linfoides y el hígado, depende no sólo del complejo TC II - B₁₂ sino también del aporte por las Transcobalaminas I y III. Mientras las Transcobalaminas I y III podrían aportar un mínimo de Vitamina B₁₂ por algún mecanismo común a todas las células sean o no sean proliferativas, el complejo TC - B₁₂ tendría la significación de un mecanismo adicional, diferenciado y muy importante para suministrar dicha vitamina a células de intensa actividad proliferativa, como las antes mencionadas, que han de acelerar la activación del Ácido Fólico y la síntesis de ácidos nucleicos con mucha rapidez.

A estas conclusiones han llegado los autores después de considerar datos de la evolución clínica y del tratamiento de la paciente estudiada por el Dr. VIVES MANE, así como los datos publicados de otros casos de anemias megaloblásticas debidas a anomalías congénitas de la Transcobalamina II.

SUMMARY: The supply of Vitamin B₁₂ to cells with high proliferative activity, such as those in the blood marrow, the lymphatic follicles and the liver, depends not only on the complex TC II - B₁₂, but on Transcobalamins I and III as well. While Transcobalamins I and III could be involved in a mechanism to supply Vitamin B₁₂, which would be common to all cells, the complex TC II - B₁₂ is an additional and very important mechanism in order to supply Vitamin B₁₂ specially to cells with high proliferative activity, such as those mentioned above.

The authors have achieved these conclusions after considering the clinical evolution of a case studied by Dr. VIVES MANE and the data which have been published on other cases of megaloblastic anaemias caused by inherited deficiency of Transcobalamin II.

INTRODUCCION:

En el plasma humano se han descrito tres globulinas transportadoras de la Vitamina B₁₂ o Cobalamina, las denominadas Transcobalaminas I, II y III, que se distinguen por su movilidad electroforética: La Transcobalina II es una globulina de desplazamiento relativamente lento, detectable en la banda beta, y las Transcobalaminas I y III son globulinas de desplazamiento rápido, detectables en la banda alfa del análisis electroforético. Las Transcobalaminas I y III han recibido además la denominación de Cobalofilinas, por su afinidad a la Vitamina B₁₂, y también la de Transcobalaminas Rápidas, por su desplazamiento electroforético.

Por su afinidad o unión específica con la Vitamina B₁₂, las Transcobalaminas la transportan a las células de los tejidos y la retienen en el plasma, evitando que sea eliminada rápidamente por el riñón, lo que ocurriría si la vitamina absorbida se incorporase al medio plasmático en forma libre.

PROPIEDADES FISIOLÓGICAS DE LAS TRANSCOBALAMINAS I Y III

Las Transcobalaminas I (TC I) y III (TC III) son globulinas plasmáticas de movilidad electroforética rápida, que se detectan, respectivamente, en las bandas alfa₁ y alfa₂ del análisis electroforético. Mientras la Transcobalamina II (TC II) carece de carbohidratos, la TC I y la TC III son glicoproteínas y en su composición participan ácido siálico, fucosa, galactosa, manosa, galactosamina y glucosamina. Difieren por su contenido variable de carbohidratos y sus pesos moleculares oscilan entre 55.000 y 66.000.

En el plasma normal se hallan a concentraciones de 8 ng/ml la TC I y de 2 ng/ml la TC III, es decir, la concentración de ambas en conjunto resulta unas 10 veces mayor que la de la TC II, cuyo valor es de 0.98 ng/ml. Por ello, parece lógico que más del 85% del total de Vitamina B₁₂ presente normalmente en el plasma se halle unido a las Transcobalaminas I y III, y además, a la TC I en cuantía mayor que a la TC III. Con concentraciones normales de Vitamina B₁₂

en el plasma, mientras la TC II se une con ella en proporción inferior al 20% de su capacidad de saturación, la TC I y la TC III están unidas con la vitamina casi a saturación.

A las Transcobalaminas I y III del plasma por su mayor cuantía y su unión a saturación con la Vitamina B₁₂, se les atribuye la función global de ser depósitos o reservorios circulantes de dicha vitamina, capaces de retenerla en el plasma y evitar su eliminación rápida por el riñón, que ocurriría si la vitamina absorbida estuviera libre en la sangre.

El origen y el valor funcional de cada una de las Transcobalaminas I y III del plasma son poco conocidos, casi tan poco como los de otras cobalofilinas presentes en muy pequeñas cantidades en células y líquidos del organismo (leche, saliva y otras secreciones). Su desconocimiento se debe a la dificultad de distinguirlas y seguir sus vicisitudes metabólicas, por ser todas ellas glicoproteínas que tienen una fracción proteica común y componentes carbohidratos similares y susceptibles de algunas variaciones.

Las Transcobalaminas I y III podrían suministrar Vitamina B₁₂ a las células de los diversos tejidos, y particularmente, según algunos autores, a las de tejidos con escasa o nula actividad proliferativa, como el nervioso, cuyas células utilizan dicha vitamina como coenzima de reacciones enzimáticas involucradas en la conservación de las vainas de mielina.

Si bien la Vitamina B₁₂ en forma libre puede penetrar en las células pasivamente, por gradiente de concentración, se desconoce como se desprendería, a nivel celular, la vitamina unida a la LV²TCI y/o a la TC III. Por otra parte, en el plasma, se supone que la TC I y la TC III unidas con Vitamina B₁₂ pueden cederla a la TC II o que ésta puede sustraerla a aquéllas.

Por ser la Transcobalamina U III del plasma similar o idéntica a una cobalofilina presente en los leucocitos granulocitos, se ha sugerido que aquélla procede de éstos, pero es probable que células de diversos tejidos contribuyan a la génesis de la TC III y de la TC I. La vida media de la TC I en el

plasma es probablemente de unos 10 días, y la de la TC III puede ser similar o poco más prolongada.

PROPIEDADES FISIOLÓGICAS Y ANOMALIAS CONGENITAS DE LA TRANSCOBALAMINA II

La Transcobalamina II (TC II) se distingue de las Transcobalaminas I y III, por desplazarse como globulina beta en el análisis electroforético, por carecer de carbohidratos en su composición y por tener peso molecular bastante inferior, de 38.000. Se halla en el plasma a concentración también inferior, de 0.98 ng/ml.

Propiedad característica de la TC II es la de unirse con la Vitamina B_{12} , de manera específica molécula a molécula y formando el complejo TC II - B_{12} . Esta asociación es reversible y su equilibrio en el plasma, con concentraciones normales de Vitamina B_{12} , se establece de modo que menos del 20% de las moléculas de TC II están unidas con vitamina y las restantes, más del 80%, están libres o pendientes de saturación. Si aumentase la concentración plasmática de vitamina, como ocurre después de la inyección intramuscular de una dosis elevada de Vitamina B_{12} , se uniría vitamina exógena a la TC II libre, en proporción variable hasta el límite de saturación, y apenas se incrementarían las fracciones vitamínicas unidas a la TC I y a la TC III, normalmente casi saturadas. Entre las formas de vitamina B_{12} endógena unidas a la TC II predominan normalmente la metilcobalamina y deoxiadenosilcobalamina, en proporciones similares.

La Transcobalamina II procede principalmente del hígado y, según CHANARIN, es sintetizada también por los enterocitos del íleon, durante la absorción intestinal de la vitamina B_{12} (CHANARIN, I.: "The Megaloblastic Anaemias", p. 62, Ed. Blackwell Scient. Public., Oxford, 1979).

Por medio del complejo TC II - B_{12} , la Transcobalamina II transporta la Vitamina B_{12} al hígado y a otros tejidos, especialmente a los de mayor actividad proliferativa, como la médula ósea y los folículos linfoides. Datos de distribución del complejo TC II - B_{12} (con Co marcado) indican que

es capaz de atravesar determinadas barreras capilares y llegar rápidamente al líquido extracelular de algunos tejidos, como el hígado, la médula ósea y los folículos linfoides, difundiendo en compartimientos de amplitud mayor que la del volumen plasmático.

Además de transportar Vitamina B_{12} en el plasma y en líquidos extracelulares, la Transcobalamina II cumple la función especial de suministrar dicha vitamina a células de los tejidos con mayor actividad proliferativa, tales como la médula ósea, los folículos linfoides y el hígado, cuyas células poseen receptores de membrana específicos para fijar el complejo TC II - B_{12} . En virtud de esta fijación, se inicia en tales células un proceso de pinocitosis, que engloba a dicho complejo en el citoplasma, y ocurre enseguida la liberación intracelular de la Vitamina B_{12} y el catabolismo de la TC II, por enzimas hidrolíticas de los lisosomas.

Sin el mecanismo activo de captación del complejo TC II - B_{12} , la penetración de Vitamina B_{12} a través de la membrana celular, por mecanismo pasivo, sería muy escasa y sólo podría aumentar si se incrementara la concentración extracelular de vitamina libre, por ejemplo, administrando dosis elevadas de Vitamina B_{12} por vía intramuscular.

La vida media de la Transcobalamina II en el plasma es muy breve, de poco más de una hora, en contraste con la permanencia prolongada de las Transcobalaminas I y III, cuya vida media es de 10 o más días. La brevedad de la vida media de la TC II se debe a la intensidad de su catabolismo en el hígado y otros tejidos muy proliferantes, cuyas células captan el complejo TC II- B_{12} activamente, por pinocitosis, e hidrolizan rápidamente la TC II, por enzimas lisosómicos.

La función de la Transcobalamina II se pone bien de manifiesto por el cuadro de anemia megaloblástica observado en los trece casos de anomalías congénitas de la TC II publicados en los últimos años, desde el conocimiento de las Transcobalaminas. La mayoría de tales casos corresponden a ausencia absoluta de TC II, contándose entre ellos el publicado en 1981, como 5.º

caso de la literatura mundial, de una paciente seguida por el Dr. VIVES MAÑE durante unos 25 años, desde el nacimiento de la misma, en 1960, y antes de ser conocidas las Transcobalaminas y sus anomalías ("Inherited Deficiency of Transcobalamin II in a Spanish Woman", Biol. Clin. Hematol. 3, 267-270, 1981).

Dos de los trece casos publicados corresponden a anomalías cualitativas de la TC II, uno a incapacidad de unión del complejo TC II - B_{12} con el receptor de membrana de las células proliferantes (HAUSANI, 1979) y otro a incapacidad de unión de la TC II con la vitamina B_{12} (SELIGMAN, 1980).

En los casos de ausencia congénita de TC II, el cuadro clínico de anemia megaloblástica fue de aparición neonatal, durante las primeras semanas de vida extrauterina. En los casos sin ausencia de TC II pero con alteraciones cualitativas de la misma, el cuadro clínico de anemia megaloblástica apareció a la edad de 12 años, en el caso de HAUSANI, y a la de 19 años, en el caso de SELIGMAN.

En los dos últimos casos, la no aparición de manifestaciones clínicas durante los primeros años de vida se podría explicar, según SELIGMAN, por la hipotética intervención supletoria de otra Transcobalamina II, la existente en el período fetal. Esta Transcobalamina fetal tiene una movilidad electroforética correspondiente más bien a la banda α_2 , o sea, intermedia entre las globulinas α_1 y las beta-globulinas. En la placenta humana se han detectado receptores de membrana para el complejo TC II - B_{12} de la madre.

Los casos de anemia megaloblástica por defectos de la absorción intestinal de Vitamina B_{12} (carencia de Factor Intrínseco, "sprue") se diagnostican simplemente por la disminución del contenido global de la vitamina en el suero o en el plasma sanguíneo. En cambio, el diagnóstico de anemia megaloblástica por anomalías de la Transcobalamina II requiere la detección y el estudio de esta última, pues resulta prácticamente normal la determinación de Vitamina B_{12} en el plasma, por estar la mayor parte de ella unida a las Transcobalaminas I y III.

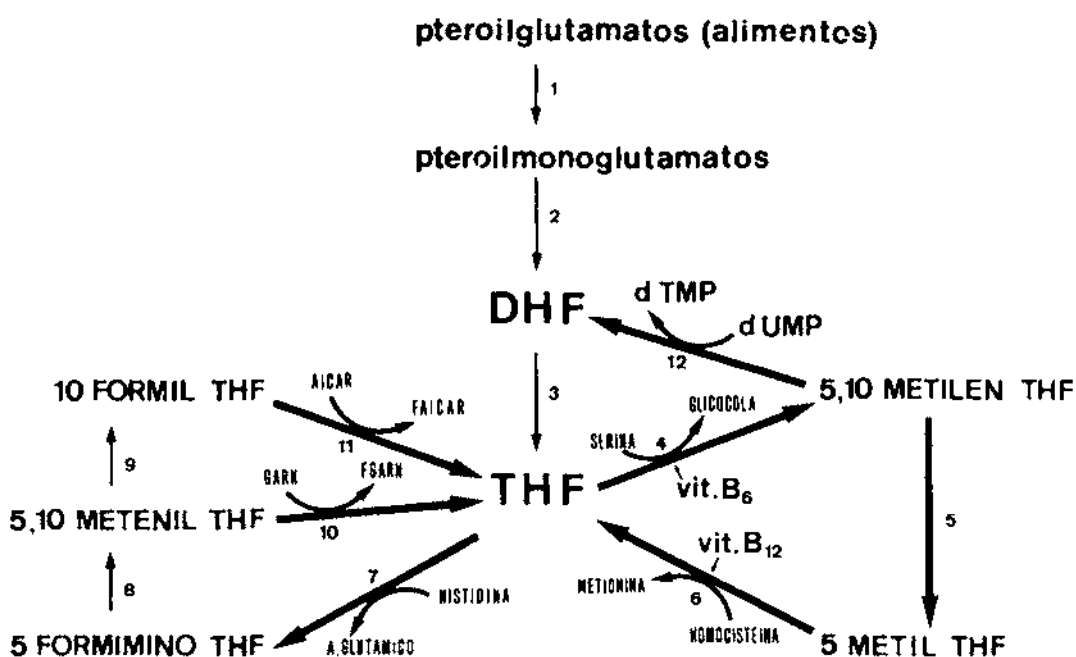
El cuadro clínico de anemia megaloblástica y deficiencia inmunitaria que se observa en los casos de anomalías congénitas de la Transcobalamina II, no comporta trastornos neurológicos u otras manifestaciones de carencia de Vitamina B_{12} , y se debe solamente al déficit del suministro de esta vitamina a la médula ósea y a los folículos linfoides, por ausencia o incapacidad del complejo TC II - B_{12} . El suministro de Vitamina B_{12} por medio de este complejo permite a las células muy proliferantes acelerar la utilización y activación del Ácido Fólico, en la medida adecuada para la rápida síntesis de determinado nucleótido, utilizado en la formación normal de ácidos nucleicos.

A continuación, se describen las acciones metabólicas de la Vitamina B_{12} y del Ácido Fólico en los procesos de proliferación celular en general y en la hemocitopoiesis en particular.

ACCIONES METABOLICAS DE LA VITAMINA B_{12} Y DEL ACIDO FOLICO EN RELACION CON LA PROLIFERACION CELULAR Y LA HEMOCITOPOYESIS

Mientras el Ácido Fólico actúa en los procesos de proliferación celular directamente, participando en la síntesis de nucleótidos, la Vitamina B_{12} actúa indirectamente, facilitando la utilización y activación del Ácido Fólico, indispensable para la normalidad de dichos procesos.

La acción de la Vitamina B_{12} , con respecto a la utilización y activación del ácido Fólico, consiste en participar como coenzima en la reacción de transmetilación que cataliza la metil homocisteína transferasa (reacción 6 de la Fig. 1). El sustrato más idóneo de esta enzima es el 5 Metil THF (5 Metil Tetra-Hidro-Folato) en forma pentaglutámica y la reacción consiste en transferir el grupo Metil, por medio de la Vitamina B_{12} como coenzima (metilcobalamina), al aceptor específico homocisteína, formando metionina y convirtiéndose el sustrato en THF pentaglutámico. Este compuesto de Ácido Fólico es la forma preactiva del mismo, apta para adoptar la forma activa 5,10 Metilén THF en presencia de serina y Vitamina B_6 (reacción 4 de la Fig. 1).



- 1 • conjugasa (intestinal)
- 2 • reductasa , vit C , homocisteina
- 3 • DHF - reductasa
- 4 • serinhidroxi metiltransferasa
- 5 • 5,10 metilen THF reductasa
- 6 • 5 metil THF transferasa
- 7 • formimino transferasa
- 8 • 5 formimino THF ciclodeaminasa
- 9 • 5,10 metenil THF ciclodehidrasa
- 10 • glicinamidaribonucleotidotransformilasa
- 11 • AICAR transformilasa
- 12 • timidilatosintetasa

Fig. 1. Interconversiones metabólicas de los compuestos de Acido Fólico.
Enzimas y Cofactores participantes.

La acción del Acido Fólico activado (5,10 Metilen THF pentaglutámico), necesaria para la formación normal de ácidos nucleicos, consiste en participar, como coenzima de la timidilato sintetasa, en la síntesis del nucleótido desoxi-Timidilato (dTMP ó desoxi-ribo-Mono-Phosphato de la base Timina o metil-dioxipirimidina) a partir del nucleótido desoxi-Uridilato (dUMP ó desoxi-ribo-Mono-Phosphato de la base Uracilo o dioxipirimidina). Por esta reacción (12 de la Fig. 1), el nucleótido dUMP se convierte en el nucleótido dTMP, al incorporarse a la base Uracilo del primero el grupo Metilen procedente del Acido Fólico activo, quedando éste convertido en el derivado no activo DHF (Di-Hidro-Folato pentaglutámico).

El derivado no activo DHF puede resultar reactivado por la acción de la di-hidrofolato reductasa (reacción 3 de la Fig. 1), que convierte el DHF en THF y regenera así la forma preactiva del Acido Fólico, capaz de convertirse en la forma activa 5,10 Metilen THF en presencia de serina y Vitamina B₆ (reacción 4 de la Fig. 1). De esta manera se cierra un ciclo de activación-desactivación-reactivación del Acido Fólico, que se va reiterando y permite la síntesis de nuevas moléculas del nucleótido de Timina (dTMP), una en cada ciclo, mientras vayan siendo necesarias y utilizadas para la síntesis de ácidos nucleicos.

Cuando la síntesis de ácidos nucleicos ya no es necesaria y el nucleótido de Timina (dTMP) formado y no utilizado se va acumulando, ocurre que el Acido Fólico activo (5,10 Metilen THF pentaglutámico) no puede mantenerse como tal y tiende a ser inactivado por una 5,10 Metilen THF reductasa (reacción 5 de la Fig. 1), que lo convierte en 5 Metil THF pentaglutámico o forma de reserva intracelular de Acido Fólico inactivo. Por esta última reacción, el funcionamiento del ciclo de activación del Acido Fólico cesa, puede ser interrumpido o resultar desconectado.

La formación de THF pentaglutámico o forma preactiva del Acido Fólico sirve y resulta necesaria, no sólo en la puesta en marcha del ciclo de activación para la síntesis del nucleótido dTMP, sino también

como paso previo, común y crucial de muchas interconversiones del acido Fólico, buen número de las cuales están representadas en el esquema de la Fig. 1. Las más importantes son la de preactivación del Acido Fólico (reacción 6) y las involucradas en el ciclo de activación del mismo para la síntesis del nucleótido dTMP (reacciones 4, 12 y 3).

El ciclo de activación del Acido Fólico para la síntesis de dTMP es capaz de funcionar más o menos tiempo y con intensidad variable según las necesidades de síntesis de ácidos nucleicos en las células proliferantes, pudiendo cesar o poner en marcha su actividad en relación con los momentos o fases de los procesos de proliferación celular.

La preactivación y puesta en marcha del ciclo de activación del Acido Fólico para la síntesis de dTMP, requiere que las células proliferantes dispongan del 5 Metil THF pentaglutámico o reserva de Acido Fólico inactivo, como sustrato, y de la Vitamina B₁₂, como coenzima de la reacción inicial de preactivación cuyo resultado es la formación de THF pentaglutámico (reacción 6 de la Fig. 1). Esta reacción requiere, además, la metil homosciteína transferasa, como enzima, y la homocisteína, como aceptor del grupo metil, pero mientras de ambos participantes disponen las células por sí mismas, la disponibilidad de Acido Fólico y la de Vitamina B₁₂ dependen de su llegada al medio extracelular y del aporte con los alimentos, como componentes vitamínicos de los mismos.

En condiciones fisiológicas, las pérdidas naturales de Vitamina B₁₂, principalmente por eliminación urinaria de la forma libre, son pequeñas, gracias a la unión de la vitamina con las Transcobalaminas del plasma y a la retención parcial de la misma en las células de los tejidos. Las pérdidas naturales de Acido Fólico son más importantes, por eliminación urinaria de algunos de sus compuestos y además por catabolismo parcial de otros, con formación de pteridinas eliminables también por el riñón.

Normalmente, mientras los niveles intracelulares de Vitamina B₁₂ se conservan o reponen por la absorción intestinal diaria

de 3 a 5 μg de la vitamina, la reposición de la reserva intracelular adecuada de Acido Fólico, principalmente en forma de 5 Metil THF pentaglutámico, requiere la absorción intestinal diaria de 100 a 200 μg de folatos.

Tales necesidades mínimas se cubren sobradamente con la Vitamina B_{12} y el Acido Fólico presentes en los alimentos naturales y en el tubo digestivo. Sólo en trastornos de la absorción intestinal ("sprue", carencia de Factor Intrínseco) o del aporte a las células (anomalías de la Transcobalamina II) pueden resultar deficitarias las concentraciones intracelulares de Vitamina B_{12} o de Acido Fólico, especialmente en células de intensa actividad proliferativa, como las de la médula ósea y los folículos linfoides.

Con concentraciones intracelulares mínimas del coenzima Vitamina B_{12} , tales como las condicionadas por ausencia congénita de la Transcobalamina II, podría la escasez del coenzima resultar compensada por una abundancia extraordinaria del sustrato 5 Metil THF pentaglutámico. En tales casos, funcionaría el ciclo de activación del Acido Fólico con rapidez e intensidad suficientes para que su rendimiento de síntesis del nucleótido dTMP cubriera las necesidades de formación normal de ácidos nucleicos en la médula ósea y los folículos linfoides.

Por la compensación que se acaba de apuntar podría explicarse el hecho insólito, experimentado por el Dr. VIVES MANE en su paciente con ausencia congénita de Transcobalamina II, de la eficacia de dosis elevadas y cotidianas de Acido Fólico (10 mg tres veces al día, por vía oral) para corregir y prevenir el desarrollo de anemia megaloblástica durante 10 años, de 1973 a 1983. Durante estos años, la eficacia de dicho tratamiento fue demostrada reiteradamente, ensayando suspensiones o disminuciones temporales de las dosis administradas, a fin de comprobar la efectividad y necesidad de las mismas. A las dos o tres semanas de suspender el tratamiento reaparecía el cuadro de anemia megaloblástica, demostrable por el control periódico del hemograma y del mielograma, y ocurría lo mismo, con latencias más o menos prolongadas, si se intentaba disminuir la cuantía o

la frecuencia de las dosis.

La eficacia de altas dosis diarias de Acido Fólico para prevenir en dicha paciente el desarrollo de anemia megaloblástica, se debía indudablemente a que tales dosis provocaban y mantenían elevadas concentraciones extracelulares de pteroilmonoglutamatos (a partir de su absorción intestinal o reacción 1 de la Fig. 1), resultando así muy incrementado el gradiente de su penetración en las células, a través de la membrana y por mecanismo pasivo o de rebosamiento.

En el interior de las células, los pteroilmonoglutamatos son convertidos rápidamente en compuestos pentaglutámicos, por la actividad de la pteroilpoliglutamato sintetasa, y así se mantiene el gradiente favorable a la penetración de más moléculas de Acido Fólico en forma monoglutámica. Mientras en el medio extracelular son más corrientes las formas monoglutámicas, en el medio intracelular predominan los compuestos pentaglutámicos del Acido Fólico, gracias a la acción de la pteroilpoliglutamato sintetasa.

Por otra parte, los compuestos pentaglutámicos son los sustratos más idóneos para la mayoría de enzimas que catalizan las interconversiones metabólicas del Acido Fólico, representadas en la Fig. 1. Por ello, si aumenta la concentración de compuestos pentaglutámicos como consecuencia de la entrada de pteroilmonoglutamatos y de la actividad pteroilpoliglutamato sintetasa, resultan dichas interconversiones facilitadas y se aceleran principalmente las reacciones de preactivación y activación del Acido Fólico. Si eventualmente fuesen estas reacciones menos necesarias para la síntesis de ácidos nucleicos, se incrementarían las reservas intracelulares de Acido Fólico en forma de 5 Metil THF pentaglutámico. En las células proliferantes, la mayor disponibilidad de este sustrato para la reacción de preactivación podría compensar la menor disponibilidad de Vitamina B_{12} debida a anomalías de la Transcobalamina II.

IMPORTANCIA FUNCIONAL DE LA TRANSCOBALAMINA II PARA LOS PROCESOS DE PROLIFERACION Y LA HEMOCITOPOYESIS EN PARTICULAR

La importancia funcional de la Transcobalamina II se pone de manifiesto por el desarrollo de anemia megaloblástica y deficiencia inmunitaria en los casos de anomalías congénitas de dicha Transcobalamina.

Mientras las anemias megaloblásticas por defectos de absorción intestinal de Vitamina B₁₂ (carencia de Factor Intrínseco, "sprue") seguirían un curso progresivo y podrían llegar a presentar trastornos neurológicos (antigua "anemia perniciosa") si no fueran tratadas adecuadamente, las anemias megaloblásticas por anomalías congénitas de la Transcobalamina II no presentan trastornos neurológicos y siguen un curso estacionario, a veces con brotes intermitentes de megaloblastosis e intervalos de relativa compensación. Así ocurrió, por ejemplo, en la paciente del Dr. VIVES MAÑE durante sus primeros 13 años de vida, desde 1960 a 1973, cuando el tratamiento fue insuficiente por no ser aún conocidas las Transcobalaminas y las anomalías de la TC II.

El curso estacionario de las anemias megaloblásticas por anomalías de la TC II, permite suponer que en ellas el déficit intracelular de Vitamina B₁₂ es relativo y afecta sólo y hasta cierto punto a células muy proliferantes, como las de médula ósea y los folículos linfoides, y poco o nada a células de tejidos con actividad proliferativa menor o nula.

En dichas células muy proliferantes, el déficit de Vitamina B₁₂ es sólo relativo y no igual siempre sino variable, aumentando en circunstancias que exijan mayor rapidez de preactivación y activación del Acido Fólico para acelerar la síntesis de ácidos nucleicos al máximo. Esta insuficiencia relativa y discontinua de la Vitamina B₁₂ se pondría de manifiesto, en casos de anomalías de la Transcobalamina II, con motivo de infecciones, hemorragias u otras circunstancias que requieran mayor actividad proliferativa de la médula ósea y los folículos linfoides, presentándose entonces brotes de anemia megaloblástica intermitentes

o intercalados entre períodos de relativa compensación.

En los casos de anemia megaloblástica por anomalías de la TC II, es probable que las células muy proliferantes de la médula ósea y los folículos linfoides dispongan de un aporte mínimo de Vitamina B₁₂ similar al que reciben, por medio de las Transcobalaminas I y III, las células de otros tejidos con actividad proliferativa escasa o nula (sistema nervioso).

Este aporte mínimo y continuo por las Transcobalaminas I y III, además de explicar el curso clínico estacionario y a veces intermitente en casos de ausencia congénita de la Transcobalamina II, contribuiría a explicar también la ausencia de manifestaciones clínicas durante los primeros años de vida en otras anomalías de la TC II, tales como las de los casos de HAUSANI y de SELIGMAN.

Finalmente, el aporte mínimo y continuo de Vitamina B₁₂ a las células proliferantes, por medio de las Transcobalaminas I y III, contribuiría también a explicar el hecho insólito de la eficacia de dosis elevadas y frecuentes de Acido Fólico para corregir y prevenir el desarrollo de anemia megaloblástica, durante 10 años (de 1973 a 1983) en la paciente seguida por el Dr. VIVES MAÑE.

CONCLUSIONES

Los autores llegan a la conclusión de que el suministro de Vitamina B₁₂ a células de gran actividad proliferativa, como las de la médula ósea, los folículos linfoides y el hígado, depende no sólo del complejo TC II - B₁₂ sino también del aporte por las Transcobalaminas I y III. Mientras las Transcobalaminas I y III podrían aportar un mínimo de Vitamina B₁₂ por algún mecanismo común a todas las células, sean o no sean proliferativas, el complejo TC II - B₁₂ tendría la significación de un mecanismo adicional, diferenciado y muy importante para suministrar dicha vitamina a células de intensa actividad proliferativa, como las antes mencionadas, que han de acelerar la activación del Acido Fólico y la síntesis de ácidos nucleicos con mucha rapidez.